



*Deutsche Version (siehe unten)
Version française (ci-dessous)*

Lay Summary

Project title	TCR-QR: Identifying tumour-reactive TCRs for personalized T cell therapies
Main applicant	Sai T. Reddy, Florian Bieberich, Rodrigo Vazquez-Lombardi
Consortium	ETH Zurich, University Hospital Basel
Short Summary	This study will collect and analyse multi-omic (transcriptome, epigenome and immune repertoire) data from tumor infiltrating T cells (TILs). With a synthetic T cell platform, we will test their T cell receptors (TCRs) for reactivity to autologous tumor cells. Finally, functional data will be connected with multi-omic data in order to find biomarkers and predict tumor reactive T cells.
Background	T cells play a major role in the recent revolution of cancer immunotherapy with either genetically modified or reactivated T cells being infused into the patient, which then elicit a response against the tumor cells. Often, only a fraction of TILs in a patient are reactive to the tumor, whereas others are so-called bystander T cells. It is thus of high interest to discriminate and select mainly tumor reactive T cells for therapeutic approaches.
Goal	The goals of this project are to 1) Identify tumor reactive T cells across multiple patients and 2) Build a model that identifies markers and can predict additional tumor reactive T cells.
Significance	Although cancer immunotherapy has revolutionized therapeutic regimens, only a fraction of patients responds to immune checkpoint blockade or adoptive cell transfer. It is thus highly important to make therapies more personalized by identifying the fraction of tumor reactive to bystander T cells that have infiltrated the tumor. Further, being able to selectively identify tumor reactive T cells, offers more targeted adoptive cell transfer by only reinfusing product that recognizes the tumor cells. Finally, identified tumor reactive TCRs may be used in personalized transgenic T cell receptor therapies.

**Deutsch**

Projekttitel	TCR-QR: Identifizierung von tumorreaktiven TCRs für personalisierte T Zell Therapien
Hauptgesuchsteller	Sai T. Reddy, Florian Bieberich, Rodrigo Vazquez-Lombardi
Konsortium	ETH Zurich, University Hospital Basel
Kurzzusammenfassung	Diese Studie wird Multi-ome Daten (Transkriptom, Epigenom und Immunrepertoire) von Tumor infiltrierenden T-Zellen (TILs) aufnehmen und analysieren. Mit einer synthetischen T-Zell-Plattform werden wir deren T-Zell-Rezeptoren (TCRs) auf Reaktivität gegen autologe Tumorzellen testen. Zuletzt werden wir funktionale Daten mit Multi-omen Daten verbinden um Biomarker und Tumorreaktivität zu identifizieren.
Hintergrund	T-Zellen spielen eine wichtige Rolle in der neuesten Revolution der Tumorimmuntherapien. Diese werden entweder genetisch modifiziert oder reaktiviert und in den Patienten gegeben, wo die T-Zellen dann eine Immunantwort gegen die Tumorzellen starten. Häufig sind nur ein Teil der TILs im Patienten reaktiv gegen den Tumor, während die anderen sogenannte unbeteiligte T-Zellen sind. Deshalb ist es von hohem Interesse, die tumorreaktiven T-Zellen zu unterscheiden und spezifisch für therapeutische Zwecke auswählen zu können.
Ziel	Die Ziele des Projekts sind 1) Tumorreaktive T-Zellen bei mehreren Patienten zu identifizieren und 2) Ein Modell zu bauen, welches Marker identifiziert und weitere tumorreaktive T-Zellen vorhersagt.
Bedeutung	Obwohl die Tumorimmuntherapie die therapeutischen Ansätze revolutioniert hat, spricht nur ein Bruchteil der Patienten auf die Immuncheckpoint Blockade oder den adoptiven Zelltransfer an. Es ist deshalb wichtig, die Therapien zu personalisieren, indem man den Anteil von tumorreaktiven zu unbeteiligten TILs identifiziert. Des Weiteren ermöglicht die selektive Identifizierung von tumorreaktive T-Zellen einen gezielteren adoptiven Zelltransfer, bei dem man nur die reaktiven T-Zellen verwendet. Zuletzt können identifizierte tumorreaktive TCRs in personalisierten transgenen TCR-Therapien Anwendung finden.

**Français**

Titre du projet	TCR-QR: identification de TCRs réactives aux tumeurs pour établir des thérapies à cellules T personnalisées
Requérant principal	Sai T. Reddy, Florian Bieberich, Rodrigo Vazquez-Lombardi
Consortium	ETH Zürich, Hôpital Universitaire de Bâle
Résumé	Cette étude enregistrera et analysera des données multi-omiques (transcriptome, épigénome et répertoire immunitaire) de cellules T d'infiltration tumorale (TILs). Grâce à une plateforme de cellules T synthétiques, nous testerons la réactivité des récepteurs de cellules T (TCRs) envers les cellules tumorales autologues. Enfin, nous mettrons des données fonctionnelles en relation avec des données multi-omiques pour identifier des biomarqueurs et la réactivité tumorale.
Contexte	Les cellules T jouent un rôle important dans la révolution la plus récente des thérapies tumorales. Elles sont soit modifiées génétiquement soit réactivées et transmises au patient, chez lequel elles déclenchent une réponse immunitaire contre les cellules tumorales. Souvent, seule une partie des TILs du patient réagit contre la tumeur, alors que les autres cellules sont soit-disant non impliquées. C'est pourquoi il est d'un grand intérêt de différencier les cellules T réactives et de pouvoir les sélectionner à des fins de thérapie spécifique.
But	Les buts de ce projet sont 1) identifier les cellules T réactives chez plusieurs patients et 2) élaborer un modèle identifiant les marqueurs et pouvant prévoir quelles sont les autres cellules T à réactivité tumorale.
Importance	Bien que l'immunothérapie tumorale ait révolutionné les principes thérapeutiques, seule une partie des patients réagit au blocage des checkpoints immunitaires ou au transfert adoptif de cellule. C'est pourquoi il est important de personnaliser les thérapies en différenciant la partie des TILs réactives à la tumeur des autres, non impliquées. De plus, l'identification sélective des cellules T réactives permet un transfert adoptif de cellule mieux ciblé pour lequel on utilise seulement les cellules T réactives. Enfin, on peut utiliser les TCRs réactives à la tumeur dans des thérapies transgéniques TCR personnalisées.